### WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A23K 1/18, 1/16, A61K 31/715

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 97/08960

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

13. März 1997 (13.03.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/03689

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. August 1996 (22.08.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 32 682.2

5. September 1995 (05.09.95) DE (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LV, MD, MN, NZ, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, UA, US, UZ, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ. TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜRZINGER, Hubert [DE/DE]; Jeankamp 8, D-49324 Melle (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): TETRA

[DE DE]; Herrenteich 78, D-49324 Melle (DE).

WERKE DR. RER. NAT. ULRICH BAENSCH GMBH

(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke AG, Patentwesen, Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg (DE).

(54) Title: ANTISTRESS AGENTS FOR AQUATIC ANIMALS

(54) Bezeichnung: ANTISTRESSMITTEL FÜR WASSERTIERE

(57) Abstract

The invention pertains to antistress agents to improve the resistance of aquatic animals, in particular fish, shrimp and invertebrates in fresh water and saltwater, to stresses of all kinds; these can also be used as antistress agents for warm- and cold-water toy fish and contain a vitamin or a combination of vitamins in megadoses and one or more immunostimulants

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Antistreßmittel zur Verbesserung der Widerstandsfähigkeit von Wassertieren, insbesondere Fische, Shrimps und Invertebraten im Suß- und Seewasser, bei Belastungen aller Art, einsetzbar auch als Antistreßmittel für Warm- und Kaltwasser-Zierfische enthaltend ein Vitamin oder eine Kombination von Vitaminen in Megadosen und einem oder mehreren Immunstimulatoren.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
ΑŪ	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neusceland
BF	Burkina Faso	1E	Irland	PL	Poles
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumānies
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
СН	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	T.J	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Trinidad und Tobago Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	
ES	Spanien	ML	Mali	US	Uganda Versining Secretary
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Vereinigte Staaten von Amerika
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Usbekistan
GA	Gabon	MW	Malawi	AtA	Vietnam

WO 97/08960 PCT/EP96/03689

### Antistreßmittel für Wassertiere

#### Beschreibung

Die Erfindung betrifft Antistreßmittel zur Verbesserung der Widerstandsfähigkeit von Wassertieren, insbesondere Fische, Shrimps und Invertebraten im Süß- und Seewasser, bei Belastungen aller Art, einsetzbar auch als Antistreßmittel für Warm- und Kaltwasser-Zierfische enthaltend ein Vitamin oder eine Kombination von Vitaminen in Megadosen und einem oder mehreren Immunstimulatoren.

Bekannt ist die Verwendung von Immunstimulatoren (z.B. Glucan) zum Schutz vor bakteriellen und viralen Infektionskrankheiten bei Shrimps aus AU 92 10 574. Die Applikation erfolgt über das Futter in einer Dosierung von 15 0,001 - 10 %. Wie in JP 22 18 615 wird auch in EP-A-0 466 037 die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit von Fischen und Shrimps gegen Krankheitserreger beschrieben. Das Trockenfutter enthält 5 - 100 mg Glucan pro kg Futter. In der EP-A-0 384 323 wird der synergistische Effekt einer Vaccinie-20 rung gegen Aeromonas bei Fischen durch gleichzeitige Verabreichung von 15 - 20 mg Glucan über das Futter pro kg Körpergewicht beschrieben. Weiterhin bekannt ist aus der EP-A-0 559 450 der Einsatz von Glucan als Bindemittel im 25 Fischfutter.

WO 97/08960 PCT/EP96/03689

2

Die Vitamingehalte in den üblicherweise verwendeten natürlichen Rohstoffen, die zu Mischfutter für aquatische Tiere verarbeitet werden, sind meist nicht ausreichend, um Mangelsymptomen vorzubeugen. Denn mit zu den häufigsten ernährungsbedingten Krankheiten zählen Vitaminmangeler-5 scheinungen. Aus diesem Grund werden üblicherweise Futtermitteln für Fische und Shrimps Vitamine in bedarfsdeckenden Mengen zugesetzt. Handelsübliche Dosierungen sind z.B. in NRC, Nutrient Requirements of Warmwater Fishes and Shellfishes, 1983 beschrieben. Die empfohlenen handelsüb-10 lichen Bedarfswerte an Vitaminen für Fische (z.B. Cyprinus carpio L.) betragen pro kg Futter 10000 IE Vitamin A, 500 - 1000 IE Vitamin D, 30 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin B<sub>1</sub>, 9 mg Vitamin  $B_2$ , 3 mg Vitamin  $B_6$ , 60 mg Vitamin C, 10 - 20 mg Pantothensäure, 14 mg Nicotinsäure. Bedarfsangaben für 15 Vitamin  $B_{12}$ , Vitamin K, Inosit, Cholin, Folsäure und Vitamin C-Äquivalent aus langzeitstabilem Vitamin C-Phosphat sind nicht dokumentiert.

Die Auswirkungen von Überdosierungen von Vitaminen wurde durch den Einsatz von Megadosen an Vitaminen in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben (z.B. Steffens: Grundlagen der Fischernährung, 1985). Bei den Untersuchungen wurde vorrangig darauf geachtet, ob Hypervitaminosen wie erhöhte Mortalität, reduziertes Wachstum, ungünstige Futterverwertung, starke Defekte bedingt durch Überdosierungen an Vitaminen auftraten, z.B. durch die Verfütterung von 3,75 x 10<sup>6</sup> IE Vitamin D<sub>3</sub>/kg Futter; 2 x 10<sup>6</sup> IE Vitamin A/kg Futter; 5 g Vitamin E/kg Futter; 10 g Nicotinsäure/kg Futter. Die überprüften Megadosen zeigten aber keine negativen Effekte.

20

25

30

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Antistreßmittel, insbesondere Futtermittel oder wässrige Suspensionen zur Einbringung in das Hälterungswasser, ent-

WO 97/08960

5

10

haltend eine Überdosierung von einem oder mehreren Vitaminen in Kombination mit einem oder mehreren Immunstimulatoren hervorragend geeignet sind, die Widerstandsfähigkeit von Wassertieren bei Belastungen aller Art, insbesondere aber durch Streß, zu erhöhen.

Streßsituationen treten bei Wassertieren nahezu permanent auf und führen zu einer starken Belastung der Tiere. Beispiele für Streßsituationen sind Hunger, hohe Besatzdichte, Wasserwechsel, Veränderungen der Wasserparameter, Revierkämpfe, Aggressionsverhalten, Handling, medikamentöse Therapie, Transport, Krankheiten.

Gegenstand der Erfindung sind daher Antistreßmittel für Wassertiere, insbesondere Fische, Shrimps und Invertebraten in Süß- und Seewasser, enthaltend mindestens ein Vitamin oder eine Vitaminkombination in einer Überdosie-15 rung (Megadosis) und mindestens einen Immunstimulator. Bevorzugte Immunstimulatoren sind Polysaccharide wie z.B. Glucan, Zymosan, Mannan, Lichenan, Pustulan, Lentinan, Schizophyllan, Scleroglucan, M-Glucan, Hefeglucan, Muramyldipeptid, Chitin. Weitere Immunstimulatoren, die 20 erfindungsgemäß zur Anwendung kommen können sind Lactoferrin, Lactoperoxidasen, Glycyrrhizine, Diaminopimelinsäurepeptide-Derivate, z.B. N-[(R)-6carboxy-N2-[N-(1-oxoheptyl)-D-.gamma.-glutamyl]-L-lysyl]-25 D-Alanin, Levamisol, Inosiplex, 4-Methyluracil, Tiloron, Dipyridamol, Azimexon. Weiterhin können auch Pflanzen- und Bakterienextrakte angewendet werden wie beispielsweise Extrakte von Phytolacca, Bryonia, Baptisia, Aloe, Osterluzei, Arnika, Mistel, Sonnenhut, Sabal, Eleutherococcus senticosus, Rosa roxburghii, Artemisiae 30 argyi folium, Brassica oleracea var. capitata,

sterilisiertes Clostridium butyricum miyairi,

Saccharomyces cerevisiae.

4

Der Immunstimulator ist im Antistreßmittel in einer Menge von 0,0001 - 10 Gew.-%, bevorzugt 0,1 Gew.-% und bevorzugter Immunstimulator ist ein ß-Glucan.

Die Vitamine werden in einer Überdosierung vom 2,5-fachen bis zum 5000-fachen der empfohlenen Bedarfswerte eingesetzt. Bevorzugt werden die wasser- und/oder fettlösliche Vitamine in den folgenden Bereichen dosiert (pro kg Futtermittel):

	Vitamin A	3x10 <sup>4</sup> - 2x10 <sup>6</sup> IE
10	Vitamin D	$1,5 \times 10^3 - 1 \times 10^6 \text{ IE}$
	Vitamin E	90 mg - 10 g
	Vitamin B <sub>1</sub>	3 mg - 5 g
	Vitamin B <sub>2</sub>	27 mg - 10 g
	Vitamin B <sub>6</sub>	9 mg - 5 g
15	Vitamin B <sub>12</sub>	$0,1 \mu g - 5 mg$
	Vitamin C	180 mg - 50 g
	Vitamin K	20 mg - 5 g
	Pantothensäure	30 mg - 5 g
	Nicotinsäure	42 mg - 50 g
20	Inosit	1 g - 50 g
	Cholin	200 mg - 50 g
	Folsäure	0,1 mg - 5 g
	Vitamin C-Äquivalent	0,1 mg - 5 g

Besonders bevorzugt ist ein Mittel, enthaltend pro kg Futter:

	Vitamin	A	2,8	x	10 <sup>5</sup>	IE
	Vitamin	D	2,5	x	103	IE
	Vitamin	E	1,9	g		
	Vitamin	B <sub>1</sub>	330	mg	ſ	
30	Vitamin	B <sub>2</sub>	950	mg	Ī	
	Vitamin	B <sub>6</sub>	190	mg	ſ	
	Vitamin	B <sub>12</sub>	820	μg		
	Vitamin	С	6,35	5 9	ſ	

WO 97/08960 PCT/EP96/03689

5

	Vitamin K	96 mg
	Pantothensäure	940 mg
	Nicotinsäure	4,7 g
	Inosit	7,3 g
5	Cholin	1,13 g
	Folsäure	96 mg
	Vitamin C-Äquivalent	4,9 g
	<b>B-Glucan</b>	1 g

20

Soll Chitin als Immunstimulator zur Anwendung kommen, wird dies zweckmäßigerweise entsprechend JP 6271470 aufbereitet. Beispielsweise werden 10 g Chitin PSH mit 150 ml 36% HCl versetzt und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 l destilliertem Wasser beendet und das abfiltrierte Produkt mit destilliertem Wasser gewaschen.

Das neuartige Antistreßmittel für Wassertiere wurde über das Futter an territorialen, revierbildenden Zierfischen (Cichlasoma nicaraguense) bezüglich Streßverhalten im Vergleich zur Kontrolle (ohne Megadosen an Vitaminen und ohne Immunstimulatoren) mit je drei Parallelen getestet. Neben dem permanent vorhandenen sozialen Streß wurde zusätzlich täglich in jedem Aquarium Streß induziert, indem mit einem Fischfangnetz im Becken mehrfach gerührt wurde.

Die erhöhten Verluste von 19 % in der Kontrollgruppe sind auf den verstärkten Streß durch das Aggressionsverhalten und vor allem auf den verstärkten Streß durch die Behandlung mit dem Fangnetz zurückzuführen. Hiervon waren alle Tiergrößen betroffen. Die mit dem Versuchsfutter ernährten Barsche zeigten aufgrund des Futters, das Megadosen an Vitaminen und einen Immunstimulator enthielt, fast keine Ausfälle (1 % Mortalität).

WO 97/08960 PCT/EP96/03689

6

Das erfindungsgemäße Antistreßmittel kann über das Futter als Flocken, Extrudate, Pellets und Tabletten im trockenen, feuchten oder halbfeuchten Zustand oder in flüssiger Form ins Wasser appliziert werden. Die Anwendung kann prophylaktisch oder auch bei akuten Belastungen der Wassertiere erfolgen.

5

Die Applikation des Antistreßmittels erfolgt in einer Kombination aus Megadosen an einem oder mehreren Vitaminen und einem oder mehreren Immunstimulatoren. 5

7

#### Patentansprüche

- 1. Antistreßmittel enthaltend
  - a) mindestens einen Immunstimulator und
- b) eine Überdosierung von mindestens einem Vitamin zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit von Wassertieren bei Belastungen aller Art, insbesondere aber durch Streß.
- Antistreßmittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) der Immunstimulator in einer Menge von 0,0001 10
  Gew.-%, bevorzugt 0,1 Gew.-% und
  - b) die Vitamine in einer Überdosierung vom 2,5-fachen bis zum 5000-fachen der empfohlenen Bedarfswerte enthalten sind.
- 3. Antistreßmittel gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens einen Immunstimulator ausgewählt aus der Gruppe Glucan, Zymosan, Mannan, Lichenan, Pustulan, Lentinan, Schizophyllan, Scleroglucan, M-Glucan, Hefeglucan, Muramyldipeptid,
- Chitin, Lactoferrin, Lactoperoxidasen, Glycyrrhizine,
  Diaminopimelinsäurepeptide-Derivate, N-[(R)-6-carboxyN2-[N-(1-oxoheptyl)-D-.gamma.-glutamyl]-L-lysyl]-DAlanin, Levamisol, Inosiplex, 4-Methyluracil, Tiloron,
  Dipyridamol, Azimexon, Phytolacca, Bryonia, Baptisia,
- Aloe, Osterluzei, Arnika, Mistel, Sonnenhut, Sabal, Eleutherococcus senticosus, Rosa roxburghii, Artemisiae argyi folium, Brassica oleracea var. capitata, sterilisiertes Clostridium butyricum miyairi, und/oder Saccharomyces cerevisiae enthält.

5

10

- 4. Antistreßmittel gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es pro kg eine Überdosierung von einem oder mehreren Vitaminen ausgewählt aus 3x10<sup>4</sup> 2x10<sup>6</sup> IE Vitamin A, 1,5 x10<sup>3</sup> 1x10<sup>6</sup> IE Vitamin D, 90 mg 10 g Vitamin E, 3 mg 5 g Vitamin B<sub>1</sub>, 27 mg 10 g Vitamin B<sub>2</sub>, 9 mg 5 g Vitamin B<sub>6</sub>, 0,1 µg 5 mg Vitamin B<sub>12</sub>, 180 mg 50 g Vitamin C, 20 mg 5 g Vitamin K, 30 mg 5 g Pantothensäure, 42 mg 50 g Nicotinsäure, 1 g 50 g Inosit, 200 mg 50 g Cholin, 0,1 mg 5 g Folsäure und/oder 0,1 mg 5 g Vitamin C-Äquivalent enthält.
  - 5. Antistreßmittel gemäß der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es pro kg
    - a) 1 g B-Glucane und
- b) 2,8 x 10<sup>5</sup> IE Vitamin A, 2,5 x 10<sup>3</sup> IE Vitamin D, 1,9 g Vitamin E, 330 mg Vitamin B<sub>1</sub>, 950 mg Vitamin B<sub>2</sub>, 190 mg Vitamin B<sub>6</sub>, 820 μg Vitamin B<sub>12</sub>, 6,35 g Vitamin C, 96 mg Vitamin K, 940 mg Pantothensäure, 4,7 g Nicotinsäure, 7,3 g Inosit, 1,13 mg Cholin, 96 mg Folsäure und 4,9 g Vitamin C-Äquivalent enthält
  - 6. Antistreßmittel gemäß der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Futtermittel in Form von Gemischen, Flocken, Extrudaten, Pellets oder Tabletten im trockenen, feuchten oder halbfeuchten Zustand ist.
    - Antistreßmittel gemäß der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Emulsion zur Applikation über das Hälterungswasser ist.

WO 97/08960

5

- 8. Verwendung von Antistreßmitteln gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Verbesserung der Widerstandsfähigkeit und Verhinderung von Verlusten bei der Haltung von Wassertieren, insbesondere Fische, Shrimps und Invertebraten im Süß- und Seewasser zur Prophylaxe oder akuten Belastungen aller Art.
- Verwendung einer Kombination eines oder mehrer Immunstimulatoren zusammen mit mindestens einem Vitamin oder einer Mischung von Vitaminen in Überdosierung, gemäß der Ansprüche 1 bis 4, bei der Herstellung von Futtermitteln für Wassertiere zur Verbesserung der Widerstandsfähigkeit und Verhinderung von Verlusten bei der Haltung.
- 10. Verwendung einer Kombination eines oder mehrer

  Immunstimulatoren zusammen mit mindestens einem
  Vitamin oder mit einer Mischung von Vitaminen in
  Überdosierung, gemäß der Ansprüche 1 bis 4, bei der
  Herstellung von Zusatzmitteln zum Hälterungswasser von
  Wassertieren zur Verbesserung der Widerstandsfähigkeit
  und Verhinderung von Verlusten bei der Haltung.

Intern: al Application No PCT/EP 96/03689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A23K1/18 A23K1/ A23K1/18 A23K1/16 A61K31/715 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A23K A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category \* Relevant to claim No. Х DATABASE WPI 1-4,6,8, Week 9046 Derwent Publications Ltd., London, GB: AN 90-345661 XP002020862 & JP,A,02 250 832 (IKEDA TOKA KOGYO KK) . 8 October 1990 see abstract X FR,A,2 674 755 (JEAN-NOEL THOREL) 9 1,3,4,6 October 1992 see abstract see page 1, line 21 - line 22 see claims 1,7,9 -/--X Further documents are listed in the continuation of box C. IX I Patent family members are listed in annex. Special categories of cited documents: later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance เกงะกซอก earlier document but published on or after the international document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is ated to establish the publication date of another atation or other special reason (as specified) document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed in the art. "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report **0 5**. 02. 97 11 December 1996 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 Tel. (- 31-70) 340-3016 Fax: (- 31-70) 340-3016 Alvarez Alvarez, C

Interna al Application No PCT/EP 96/03689

	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  DE,A,43 35 454 (PETER SCHLEICHER) 20 April	Relevant to claim No.
X		
A	DF.A.43 35 454 (PETER SCHLEICHER) 20 April	
A		1-4,6
A	1995 see page 4, line 20 see claims 1-3	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	DATABASE WPI Week 9408 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-063313 XP002020863	1-4
	& SU,A,1 788 893 (UNIV. ZAPORO) , 15 January 1993 see abstract	
A	DATABASE WPI Week 8347 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-823682 XP002020864 & JP,A,58 175 451 (SEISAN KAIHATSU KAGAKU), 14 October 1983 see abstract	1,2,4
	DATABASE WPI Week 8209 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 82-16701E XP002020865 & JP,A,57 012 937 (ORIENTAL YEAST KK), 22 January 1982 see abstract	1,3,4
Α .	DATABASE WPI Week 8728 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 87-197197 XP002020866 & SU,A,1 271 520 (KIEV PHYSICAL MED.), 23 November 1986 see abstract	1,3,4
A	EP,A,O 466 037 (PHILLIPS PETROLEUM COMPANY) 15 January 1992 cited in the application see abstract	5
A	DATABASE WPI Week 9412 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-97780 XP002020867 & JP,A,06 048 949 (TAITO KK) , 22 February 1994 see abstract	5

Intern. al Application No PCT/EP 96/03689

C.(Continu	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	PC1/EP 96/03689
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<u> </u>		Contract to train 140.
A	DATABASE WPI Week 9443 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-347060 XP002020868 & JP,A,06 271 470 (ASAHI KASEI KOGYO KK), 27 September 1994	3
	cited in the application see abstract	
A	WO,A,95 04467 (A/S BIOTECMACKZYMAL ET AL.) 16 February 1995 see claim 45	5

Form PCT ISA 210 (conunuation of second sheet) (July 1992:

information on patent family members

Intern. .ial Application No PCT/EP 96/03689

Patent document cited in search report	Publication date	Patent memi		Publication date
FR-A-2674755	09-10-92	NONE		
DE-A-4335454.	20-04-95	NONE		
EP-A-466037	15-01-92	AU-B- AU-A- CA-A- JP-A- US-A-	628752 7933891 2040374 4253703 5401727	17-09-92 23-01-92 07-01-92 09-09-92 28-03-95
WO-A-9504467	16-02-95	CA-A- EP-A- FI-A- HU-A- JP-T- NO-A- PL-A-	2145858 0664671 951615 70567 8504600 951316 308293	16-02-95 02-08-95 05-04-95 30-10-95 21-05-96 06-06-95 24-07-95

Interna tes Aktenzeichen
PCT/EP 96/03689

			·
IPK 6	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A23K1/18 A23K1/16 A61K31/7	715	
Nach der l	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen K	Uassifikation und der IPK	
B. RECH	ERCHIERTE GEBIETE		
Recherchie IPK 6	erter Mindestprufstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymt A23K A61K	bole )	
	erte aber nicht zum Mindestprufstoff gehorende Veroffendichungen, s		
Wahrend d	ter internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (P	Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS W	VESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veroffentlichung, soweit erforderlich unter Angal	be der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Week 9046 Derwent Publications Ltd., Londor AN 90-345661 XP002020862 & JP,A,02 250 832 (IKEDA TOKA KOG 8.0ktober 1990 siehe Zusammenfassung	•	1-4,6,8, 9
x	FR,A,2 674 755 (JEAN-NOEL THOREL) 9.0ktober 1992 siehe Zusammenfassung siehe Seite 1, Zeile 21 - Zeile 2 siehe Ansprüche 1,7,9		1,3,4,6
Y we	itere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu	X Siehe Anhang Patentiamilie	
Besonder A Verof aber E älteres Anne L. Verofi soll o ausg O' Verof den Datum des	nehmen  Re Kategorien von angegebenen Veroffentlichungen:  Gentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,  micht als besonders bedeutsam anzusehen ist  Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen  eldedatum veroffentlicht worden ist  fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritatsanspruch zweifelhaft er-  nen zu lassen, oder durch die das Veroffentlichungsdatum einer  ren im Recherchenbericht genannten Veroffentlichung belegt werden  siehen die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie  eführt)  ffentlichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung.  Bentlichung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  fentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach  beanspruchten Prioritatsdatum veroffentlicht worden ist	T Spätere Veröffentlichung, die nach der oder dem Priontätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondem in Erfindung zugrundeliegenden Prinzips Theorie angegeben ist.  X Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bede kann nicht als auf erfindenscher Täugwerden, wenn die Veröffentlichung in Veröffentlichungen dieser Kategone is diese Verbindung für einen Fachmant & Veröffentlichung, die Mitglied dersetb Absendedatum des internationalen Re	ht worden ist und mit der  jur zum Verständnis des der  is oder der ihr zugrundeliegenden  istung, die beanspruchte Erfindung  ichung nicht als neu oder auf  achtet werden  intung, die beanspruchte Erfindung  dieit berühend betrachtet  ist einer oder mehreren anderen  in Verbindung gebracht wird und  in aheliegend ist  en Patentfamilie ist
	11.Dezember 1996	0 5. 02. 97	
Name und	Postanschnit der Internationale Recherchenbehorde Europaisches Patentami, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (-31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (-31-70) 340-3016	Bevollmachtigter Bediensteter  Alvarez Alvarez,	С

Interna Jes Aktenzerchen
PCT/EP 96/03689

	PCT	/EP 96/03689
C.(Fortsetz:	mg) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden	Teile Betr. Anspruch Nr.
X	DE,A,43 35 454 (PETER SCHLEICHER) 20.April 1995 siehe Seite 4, Zeile 20 siehe Ansprüche 1-3	1-4,6
X	DATABASE WPI Week 9408 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-063313 XP002020863 & SU,A,1 788 893 (UNIV. ZAPORO), 15.Januar 1993 siehe Zusammenfassung	1-4
A	DATABASE WPI Week 8347 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-823682 XP002020864 & JP,A,58 175 451 (SEISAN KAIHATSU KAGAKU), 14.0ktober 1983 siehe Zusammenfassung	1,2,4
A	DATABASE WPI Week 8209 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 82-16701E XP002020865 & JP,A,57 012 937 (ORIENTAL YEAST KK), 22.Januar 1982 siehe Zusammenfassung	1,3,4
A	DATABASE WPI Week 8728 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 87-197197 XP002020866 & SU,A,1 271 520 (KIEV PHYSICAL MED.), 23.November 1986 siehe Zusammenfassung	1,3,4
A	EP,A,O 466 037 (PHILLIPS PETROLEUM COMPANY) 15.Januar 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung	5
A	DATABASE WPI Week 9412 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-97780 XP002020867 & JP,A,06 048 949 (TAITO KK), 22.Februar 1994 siehe Zusammenfassung	5

Internal les Aktenzeichen
PCT/FP 96/03689

		I/Cr 3	6/03689
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategone*	Bezeichnung der Veroffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommende	n Tale	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Week 9443 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-347060 XP002020868 & JP,A,06 271 470 (ASAHI KASEI KOGYO KK), 27.September 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung		3
	WO.A.95 04467 (A/S BIOTECMACKZYMAL ET AL.) 16.Februar 1995 siehe Anspruch 45		5

Formblatt PCT ISA 218 (Fortsetzung von filatt 2) (Juli 1992)

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Internal les Aktenzeichen
PCT/EP 96/03689

Im Recherchenbericht ingeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-2674755	09-10-92	KEINE	
DE-A-4335454	20-04-95	KEINE	
EP-A-466037	15 <b>-</b> 01-92	AU-B- 6287 AU-A- 79338 CA-A- 20403 JP-A- 42537 US-A- 54017	391 23-01-92 374 07-01-92 703 09-09-92
W0-A-9504467	16-02-95	CA-A- 21458 EP-A- 06646 FI-A- 9516 HU-A- 705 JP-T- 85046 NO-A- 9513 PL-A- 3082	571 02-08-95 515 05-04-95 567 30-10-95 500 21-05-96 516 06-06-95

This Page Blank (uspto)

# This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

ч	BLACK BURDERS
	IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
	FADED TEXT OR DRAWING
	BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
	SKEWED/SLANTED IMAGES
	COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
1	GRAY SCALE DOCUMENTS
	LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
	REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
	OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents will not correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox

This Page Blank (uspto)